

10/507362

(19)  **Europäisches Patentamt**  
**European Patent Office**  
**Office européen des brevets**



(11) **EP 0 953 358 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
03.11.1999 Patentblatt 1999/44

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 47/32**, **A61K 9/00**,  
**A61K 9/20**, **A61K 9/22**,  
**C08F 226/02**, **C08F 226/06**,  
**C08F 226/10**

(21) Anmeldenummer: **99106026.0**

(22) Anmeldetag: **25.03.1999**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU**  
**MC NL PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(71) Anmelder:  
**BASF AKTIENGESELLSCHAFT**  
**67056 Ludwigshafen (DE)**

(30) Priorität: **02.04.1998 DE 19814730**

(72) Erfinder:  
• **Meffert, Helmut, Dr.**  
**68161 Mannheim (DE)**  
• **Ruchatz, Folker, Dr.**  
**67433 Neustadt (DE)**

(54) **Verwendung von N-Vinyllactam und/oder N-Vinylamin haltigen Copolymeren als Matrix zur Herstellung von festen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Darreichungsformen**

(57) **Verwendung von Copolymeren, enthaltend**

a) 50 bis 99 Gew.-% mindestens eines N-Vinyllactams oder N-Vinylamins, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon, N-Vinylcaprolactam, N-Vinylimidazol und methyliertem N-Vinylimidazol oder N-Vinylformamid und

b) 1 bis 50 Gew.-% mindestens eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

b<sub>1</sub>) C<sub>14</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>2</sub>) N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>3</sub>) N,N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Dialkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>4</sub>) Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>5</sub>) C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylvinylether

als Matrix zur Herstellung von festen pharmazeutischen und kosmetischen Darreichungsformen.

EP 0 953 358 A1

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von N-Vinylactam oder N-Vinylamin haltigen Copolymeren als Matrix zur Herstellung von festen pharmazeutischen und kosmetischen Darreichungsformen.

[0002] Orale Arzneiformen mit einer verzögerten Wirkstofffreigabe (Retardarzneiformen) gewinnen zunehmend an Bedeutung. Mit ihr sind vorteilhafterweise eine verbesserte Patientencompliance durch eine reduzierte Einnahmefrequenz, eine Verringerung von Nebenwirkungen durch Vermeidung von Plasmaspiegelspitzen, gleichmäßigere Blutspiegel des Arzneistoffs sowie die Vermeidung von lokalen Irritationen verbunden.

[0003] Neben Coating-Retardformen, d.h. Formulierung von arzneistoffhaltigen Kernen, die mit einem wasserunlöslichen aber semipermeablen bzw. porenhaltigen Film überzogen werden, durch die der Arzneistoff diffundiert, kann die Steuerung und Verlängerung der Freisetzung auch durch eine Einbettung des Arzneistoffes in einer Matrix erreicht werden.

[0004] Besonders die Einbettung des Arzneistoffs in eine Matrix bietet die Vorteile einer einfachen und preiswerten Herstellung und einer hohen Arzneimittelsicherheit, da Dose Dumping Effekte (z.B. das Auftreten hoher Plasmakonzentrationen durch falsche Einnahme - beispielsweise das Zerkauen statt Schlucken von gecoateten Tabletten) nicht auftreten können.

[0005] Die hierfür in der Regel eingesetzten Hilfsstoffe wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Alginsäure bzw. Alginate sowie Xanthan besitzen jedoch anwendungstechnische Nachteile. Diese liegen zum einen in einer pH-Wert- bzw. Ionenstärkeabhängigen Arzneistofffreigabe und zum anderen in einer unbefriedigenden Direktabblätterbarkeit, da aufgrund der geringen Bindemittelwirkung und der schlechten Fließeigenschaften der oben genannten Polymere die resultierenden Preßlinge häufig nur eine geringe Härte aufweisen bzw. inhomogen sind.

[0006] Da es sich bei den oben genannten Hilfsstoffen teilweise um Produkte natürlichen Ursprungs bzw. um weiterveredelte Produkte natürlichen Ursprungs handelt, kann es zu Schwankungen in der Chargenkonformität und somit zu einer ungünstigen Beeinflussung der Performance der pharmazeutischen Zubereitung kommen.

[0007] In DE-A-25 14 100 werden Copolymere aus Vinylpyrrolidon und langkettigen Alkyl(meth)acrylaten sowie Terpolymere aus Vinylpyrrolidon, Vinylacetat und langkettigen Alkyl(meth)acrylaten zur Verwendung als Emulgatoren für Emulsionen vom Wasser in Öl (W/O)-Typ beschrieben.

[0008] DE-A-38 10 343 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Retardformen, die als Bindemittel ein N-Vinylpyrrolidon-haltiges wasserlösliches Polymer enthalten, wobei man den pharmazeutischen Wirkstoff, das polymere Bindemittel und gegebenenfalls weitere galenische Hilfsstoffe unterhalb der Glas-temperatur des Bindemittels mischt, diese Mischung oberhalb der Glas-temperatur des Bindemittels, aber unterhalb der Zersetzungstemperatur des Wirkstoffs zu pharmazeutischen Formen verpreßt und bei einer Temperatur der Form unterhalb der Glas-temperatur des Bindemittels entformt.

[0009] DE-A-25 28 068 beschreibt vernetzte, wasserunlösliche hydrophile Gele, bestehend u.a. aus N-Vinylpyrrolidon-haltigen Copolymeren mit verschiedenen wasserunlöslichen Monomeren. Als wasserunlösliche Monomere werden Alkylacrylate und Alkylmethacrylate genannt, wobei Alkyl bis zu 18 C-Atome aufweist. Die Polymerisation wird in Masse oder in Lösung durchgeführt, wobei der Wirkstoff während der Polymerisation bereits im Reaktionsmedium vorliegt.

[0010] WO 89/06957 beschreibt nicht vernetzte Copolymerisate aus hydrophilen Monomeren wie N-Vinylpyrrolidon, Acrylsäure, Methacrylsäure (und deren niedere Ester und Hydroxyalkylester) und ungesättigten linearen oder verzweigten Estern der Acrylsäure oder Methacrylsäure als hydrophobe Komponente zur Verwendung als Bindemittel für Wirkstoffe, die verzögert freigesetzt werden sollen. Das Molverhältnis der Monomere liegt bei N-Vinylpyrrolidon/Methylmethacrylat von 1 : 1,2 bis 1 : 0,8.

[0011] EP-A-0 054 279 sowie EP-A-0 409 383 beschreiben die Verwendung wasserunlöslicher, nicht vernetzter Copolymere aus N-Vinylpyrrolidon und linearen Alkylestern der (Meth)acrylsäure in Zubereitungen zur transdermalen Verabreichung (Salben, Gelen) von Nitroglycerin bzw. Östrogenen.

[0012] Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Polymere zu finden, die als Matrix zur Herstellung von festen pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen mit kontrollierter Wirkstofffreigabe geeignet sind.

[0013] Diese Aufgabe wurde gelöst durch die Verwendung von Copolymeren, enthaltend

a) 50 bis 99 Gew.-% mindestens eines N-Vinylactams oder N-Vinylamins, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon, N-Vinylcaprolactam, N-Vinylimidazol und methyliertem N-Vinylimidazol oder N-Vinylformamid und

b) 1 bis 50 Gew.-% mindestens eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

b<sub>1</sub>) C<sub>14</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>2</sub>) N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>3</sub>) N,N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Dialkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>4</sub>) Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>5</sub>) C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylvinylether

als Matrix zur Herstellung von festen pharmazeutischen und kosmetischen Darreichungsformen.

[0014] Als hydrophile Komponenten a) seien folgende polymerisierbare Comonomere genannt:

[0015] N-Vinylactame und N-Vinylamine, insbesondere N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon, N-Vinylcaprolactam, N-Vinylimidazol, N-Vinyl-2-Methylimidazol, N-Vinyl-4-Methylimidazol sowie N-Vinylformamid.

[0016] Bevorzugte hydrophile Komponenten sind N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylimidazol und N-Vinylcaprolactam, besonders bevorzugt N-Vinylpyrrolidon.

[0017] Der Anteil der hydrophilen Monomerbausteine a) im Copolymerisat liegt im Bereich von 50 bis 99 Gew.-%, bevorzugt 60 bis 99 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 65 bis 98 Gew.-%.

[0018] Als hydrophobe Komponenten b) seien folgende polymerisierbare Comonomere genannt:

[0019] Ester monoethylenisch ungesättigter C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren mit einem C<sub>14</sub>-C<sub>30</sub>-Alkohol, bevorzugt einem C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>-Alkohol, besonders bevorzugt mit einem C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub>-Alkohol.

[0020] Unter monoethylenisch ungesättigten Carbonsäuren mit 3 bis 8 C-Atomen sind beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Dimethacrylsäure, Ethacrylsäure, Maleinsäure, Citraconsäure, Methylenmalonsäure, Allylessigsäure, Vinyllessigsäure, Crotonsäure, Fumarsäure, Mesaconsäure und Itaconsäure zu verstehen.

[0021] Aus dieser Gruppe von Carbonsäuren werden bevorzugt Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure oder Mischungen der genannten Carbonsäuren, insbesondere Acrylsäure verwendet.

[0022] Besondere Bedeutung kommt hierbei den Acryl- bzw. Methacrylsäureestern mit Fettalkoholen einer Kettenlänge von 14 bis 22 Kohlenstoffatomen zu.

[0023] Bevorzugt seien hier genannt: Myristylacrylat, Cetylacrylat, Stearylacrylat, Oleylacrylat, Behenylacrylat, Myristylmethacrylat, Cethylmethacrylat, Stearylmethacrylat, Oleylmethacrylat, Behenylmethacrylat, wobei aus dieser Gruppe besonders die C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylester der Acrylsäure bevorzugt sind.

[0024] Als weitere hydrophobe Comonomere b) können N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkyl- oder N,N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Dialkyl-substituierte Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren eingesetzt werden, wobei es sich bei den Alkylresten um aliphatische oder cycloaliphatische Alkylreste mit 8 bis 30, bevorzugt 8 bis 22, besonders bevorzugt 12 bis 18 Kohlenstoffatomen handelt.

[0025] Die amidierten monoethylenisch ungesättigten Carbonsäuren mit 3 bis 8 C-Atomen können, wie bereits oben genannt, beispielsweise für Acrylsäure, Methacrylsäure, Dimethacrylsäure, Ethacrylsäure, Maleinsäure, Citraconsäure, Methylenmalonsäure, Allylessigsäure, Vinyllessigsäure, Crotonsäure, Fumarsäure, Mesaconsäure und Itaconsäure stehen.

[0026] Aus dieser Gruppe von Carbonsäuren werden ebenfalls bevorzugt Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure oder Mischungen der genannten Carbonsäuren verwendet.

[0027] Bevorzugte amidierte Comonomere sind beispielsweise N-Octylacrylamid, N-2-Ethylhexylacrylamid, N-Nonylacrylamid, N-Decylacrylamid, N-Laurylacrylamid, N-Myristylacrylamid, N-Cetylacrylamid, N-Stearylacrylamid, N-Oleylacrylamid, N-Behenylacrylamid, N-Octylmethacrylamid, N-2-Ethylhexylmethacrylamid, N-Nonylmethacrylamid, N-Decylmethacrylamid, N-Laurylmethacrylamid, N-Myristylmethacrylamid, N-Cethylmethacrylamid, N-Stearylmethacrylamid, N-Oleylmethacrylamid, N-Behenylmethacrylamid, wobei aus dieser Gruppe besonders die C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylamide hervorzuheben sind.

[0028] Als weitere zusätzliche Komponente b) können Vinylester langkettiger aliphatischer, gesättigter oder ungesättigter C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäuren, wie z.B. Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, Cerotinsäure sowie Melissensäure eingesetzt werden. Bevorzugt finden Vinylester der oben genannten C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Carbonsäuren Verwendung.

[0029] Ferner können C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkyl-Vinylether, bevorzugt C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl-Vinylether einpolymerisiert werden.

[0030] Als bevorzugte C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylreste der Vinylether seien unverzweigte Alkylketten wie z.B. n-Octyl, 2-Ethylhexyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl sowie n-Octadecyl genannt.

[0031] Der Anteil der hydrophoben Monomerbausteine b) im Copolymerisat liegt im Bereich von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 2 bis 35 Gew.-%.

[0032] Selbstverständlich können auch Mischungen aus zwei oder mehreren Carbonsäureestern, Carbonsäureamiden, Alkylvinylethern oder Vinylestern eingesetzt werden, solange die Summe der Anteile dieser Comonomere nicht 50

Gew.-% überschreitet.

[0033] Gegebenenfalls kann es sinnvoll sein, neben den bereits genannten Monomerbausteinen a) und b) die im folgenden aufgezählten Comonomere c) für die Polymerisation zu verwenden:

[0034] Monoethylenisch ungesättigte Carbonsäuren mit 3 bis 8 C-Atomen wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Dimethacrylsäure, Ethacrylsäure, Maleinsäure, Citraconsäure, Methylenmalonsäure, Allylessigsäure, Vinyllessigsäure Crotonsäure, Fumarsäure, Mesaconsäure und Itaconsäure. Aus dieser Gruppe von Monomeren verwendet man vorzugsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure oder Mischungen der genannten Carbonsäuren.

[0035] Die monoethylenisch ungesättigten Carbonsäuren können in Form der freien Säure und - soweit vorhanden - der Anhydride oder in partiell oder in vollständig neutralisierter Form bei der Copolymerisation eingesetzt werden. Zur Neutralisation verwendet man vorzugsweise Alkalimetall- oder Erdalkalimetallbasen, Ammoniak oder Amine, z.B. Natronlauge, Kalilauge, Soda, Pottasche, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumoxid, Calciumhydroxid, Calciumoxid, gasförmiges oder wäßriges Ammoniak, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Morpholin, Diethylentriamin oder Tetra-ethylenpentamin.

[0036] Weitere geeignete Comonomere c) sind beispielsweise die Ester, Amide und Nitrile der oben angegebenen Carbonsäuren, z.B. Acrylsäuremethylester, Acrylsäureethylester, Methacrylsäuremethylester, Methacrylsäureethylester, Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylacrylat, Hydroxybutylacrylat, Hydroxyethylmethacrylat, Hydroxypropylmethacrylat, Hydroxyisobutylacrylat, Hydroxyisobutylmethacrylat, Maleinsäuremonomethylester, Maleinsäuredimethylester, Maleinsäuremonoethylester, Maleinsäurediethylester, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Acrylamid, Methacrylamid, N-Dimethylacrylamid, N-tert.-Butylacrylamid, Acrylnitril, Methacrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Diethylaminoethylacrylat, Diethylaminoethylmethacrylat sowie die Salze der zuletzt genannten Monomeren mit Carbonsäuren oder Mineralsäuren sowie die quaternierten Produkte.

[0037] Außerdem eignen sich als andere copolymerisierbare Monomere Acrylamidoglycolsäure, Vinylsulfonsäure, Allylsulfonsäure, Methallylsulfonsäure, Styrolsulfonsäure, Acrylsäure-(3-sulfopropyl) ester, Methacrylsäure (3-sulfopropyl) ester und Acrylamidomethylpropansulfonsäure sowie Phosphonsäuregruppen enthaltende Monomere, wie Vinylphosphonsäure, Allylphosphonsäure und Acrylamidomethanpropanphosphonsäure.

[0038] Der Anteil der Monomerbausteine c) im Copolymerisat kann im Bereich von 0 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 0 bis 10 Gew.-% liegen, wobei sich die Gew.-% Angaben der Komponenten a) bis c) zu 100% addieren.

[0039] Bevorzugte Verwendung finden wasserunlösliche Copolymere, enthaltend

a) 60 bis 99 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und

b) 1 bis 40 Gew.-% mindestens eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

b<sub>1</sub>) C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>2</sub>) N-C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl-substituierten Amide von monoethylenisch. ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>3</sub>) N,N-C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>-Dialkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>4</sub>) Vinylester von aliphatischen C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>5</sub>) C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylvinylether.

[0040] Die Herstellung der Copolymerisate erfolgt nach bekannten Verfahren, z.B. der Lösungs-, Fällungs-, Emulsions- oder umgekehrte Suspensionspolymerisation unter Verwendung von Verbindungen, die unter den Polymerisationsbedingungen Radikale bilden.

[0041] Die Polymerisationstemperaturen liegen üblicherweise in dem Bereich von 30 bis 200, vorzugsweise 40 bis 110°C.

[0042] Geeignete Initiatoren sind beispielsweise Azo- und Peroxyverbindungen sowie die üblichen Redoxinitiatorsysteme, wie Kombinationen aus Wasserstoffperoxid und reduzierend wirkenden Verbindungen, z.B. Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Natriumformaldehydsulfoxilat und Hydrazin.

[0043] Die Copolymeren besitzen K-Werte von mindestens 20, vorzugsweise 25 bis 100, besonders bevorzugt 30 - 80. Die K-Werte werden bestimmt nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie, Band 13, 58 bis 64 und 71 bis 74 (1932) in wäßriger oder alkoholischer Lösung bei 25°C, bei Konzentrationen, die je nach K-Wert-Bereich zwischen 0,1% und 5% liegen.

[0044] Das mittlere Molekulargewicht der erfindungsgemäßen Polymere liegt im Bereich von 30.000 bis 10.000.000, bevorzugt 35.000 bis 2.000.000, besonders bevorzugt von 40.000 bis 1.500.000.

[0045] Die erhaltenen Polymer-Dispersionen oder Lösungen können durch verschiedene Trocknungsverfahren wie z.B. Sprühtrocknung, Fluidized Spray Drying, Walzentrocknung oder Gefriertrocknung in Pulverform überführt werden, aus der sich durch Redispersieren in Wasser erneut eine wäßrige Dispersion herstellen läßt.

[0046] Die Polymere eignen sich erfindungsgemäß als Matrix zur Herstellung von kosmetischen und pharmazeutischen Darreichungsformen, insbesondere von festen, oral anwendbaren Zubereitungen, bei denen der oder die Wirkstoffe verzögert freigegeben werden sollen.

[0047] Je nach Menge und Zusammensetzung und der daraus resultierenden Quellungseigenschaften der erfindungsgemäß verwendeten Polymere läßt sich dabei die Freisetzungsgeschwindigkeit der Wirkstoffe gezielt verändern.

[0048] Gegenstand der Erfindung sind daher auch pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend als Matrix mindestens ein Copolymer aus

a) 50 bis 99 Gew.-% mindestens eines N-Vinyllactams oder N-Vinylamins, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon, N-Vinylcaprolactam, N-Vinylimidazol und methyliertem N-Vinylimidazol oder N-Vinylformamid und

b) 1 bis 50 Gew.-% mindestens eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

b<sub>1</sub>) C<sub>14</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>2</sub>) N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>3</sub>) N,N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Dialkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>4</sub>) Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäure;

b<sub>5</sub>) C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylvinylether.

[0049] Bevorzugt sind solche pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend als Matrix mindestens ein Copolymer aus

a) 60 bis 99 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und

b) 1 bis 40 Gew.-% mindestens eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

b<sub>1</sub>) C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>2</sub>) N-C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>3</sub>) N,N-C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>-Dialkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>4</sub>) Vinylester von aliphatischen C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>5</sub>) C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylvinylether.

[0050] Für die allgemeine und bevorzugte Definition der einzelnen Monomerbausteine a) und b) sowie für die Zusammensetzung und das Molekulargewicht der erfindungsgemäßen Copolymere ist die bereits eingangs erfolgte Beschreibung heranzuziehen.

[0051] Die erfindungsgemäßen festen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie das als Matrix dienende Copolymer in einer Konzentration von 0,5 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt von 30 bis 80 Gew.-% enthalten.

[0052] Die Zubereitungen lassen sich nach an sich bekannten Methoden u.a. durch Direkttablettierung, Trockengranulation oder Feuchtgranulation sowie Feuchtextrusion der erfindungsgemäßen Copolymere mit dem pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoff herstellen. Eine bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der festen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen ist dabei die Direkttablettierung.

[0053] Je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Copolymere lassen sich pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen herstellen, bei denen die Freisetzung der Wirkstoffe innerhalb einer Zeit von 0,25 bis 24 Stunden, bevorzugt 0,5 bis 20 Stunden, besonders bevorzugt innerhalb von 2 bis 16 Stunden erfolgt.

[0054] Als pharmazeutische Wirkstoffe seien hier Arzneimittel beispielsweise aus der Gruppe der Benzodiazepine,

Antihypertensiva, Vitamine, Cytostatika, Anästhetika, Neuroleptika, Antidepressiva, Antibiotika, Antimykotika, Fungizide, Chemotherapeutika, Urologika, Thrombozytenaggregationshemmer, Sulfonamide, Spasmolytika, Hormone, Immunglobuline, Sera, Schilddrüsentherapeutika, Psychopharmaka, Parkinsonmittel und andere Antihyperkinetika, Ophthalmika, Neuropathiepräparate, Calciumstoffwechselregulatoren, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Lipidsenker, Lebertherapeutika, Koronarmittel, Kardiaka, Immuntherapeutika, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Hypnotika, Sedativa, Gynäkologika, Gichtmittel, Fibrinolytika, Enzympräparate und Transportproteine, Enzyminhibitoren, Emetika, Durchblutungsfördernde Mittel, Diuretika, Diagnostika, Corticoide, Cholinergika, Gallenwegstherapeutika, Antiasthmatica, Broncholytika, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Arteriosklerosemittel, Antiphlogistika, Antikoagulantia, Antihypotonika, Antihypoglykämika, Antihypertonika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antiemetika, Antidota, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antianämika, Antiallergika, Anthelmintika, Analgetika, Analeptika, Aldosteronantagonisten, Abmagerungsmittel genannt.

[0055] Bei der Formulierung der Zubereitungen können selbstverständlich auch weitere, für die Herstellung von festen oralen Darreichungsformen übliche Hilfsstoffe zugesetzt werden.

[0056] Dies können u.a. sein:

Füllstoffe und Bindemittel wie z.B. Lactose, Calciumphosphate, Cellulose und Cellulosederivate, Stärke und Stärkederivate, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, partiell verseiftes Polyvinylacetat, Zuckeralkohole, Zucker, Fette, Wachse;

Sprengmittel wie z.B. Kollidon® CL (Fa. BASF), Na-Carboxymethylstärke, Na-Carboxymethylcellulose;

Gleit- und Schmiermittel wie z.B. Mg-stearat, Ca-behenat, Stearinsäure, PEG;

Fließregulierungsmittel wie z.B. hochdisperses Siliciumdioxid;

Filmbildner wie z.B. Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragittypen), Copolymere auf Basis von Acrylatderivaten, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat und andere magensaftresistente Überzugsmaterialien;

Feuchthaltemittel wie z.B. Glycerin, Propylenglykol, Sorbitol, Mannitol, Polyethylenglykole sowie

Weichmacher, Farbstoffe, Tenside, Salze, Dispergierhilfsmittel.

[0057] In den folgenden Beispielen wird die Verwendung der erfindungsgemäßen Copolymere näher erläutert.

#### Beispiel 1

[0058] Jeweils 160 mg der in der Tabelle 1 aufgeführten Polymere wurden mit 160 mg Propanolol-HCl, 3,4 mg hochdisperses Siliciumdioxid und 1,6 mg Magnesiumstearat gemischt und anschließend mit einem Preßdruck von 18 KN mit 10 mm Stempeln facettiert und direkttablettiert.

[0059] Die Tabletten wurden in einer Freisetzungsschale (Paddle-Apparatus USP XXIII) bei 37 °C und einer Umdrehungsgeschwindigkeit des Rührers von 50 rpm auf ihre Freisetzungseigenschaften geprüft. Der Wirkstoff wurde in 900 ml Phosphatpuffer pH 7,4 (USP XXIII) freigesetzt.

Tabelle 1

Zusammensetzung	Gew.-%	K-Wert*)	Freisetzung nach x min [%]			
			60	240	480	960
Vinylpyrrolidon/Stearylacrylat	95/5	52,4	30	67	92	---
Vinylpyrrolidon/Stearylacrylat	95/5	41,8	55	90	90	---
Vinylpyrrolidon/Stearylacrylat	90/10	40,7	40	90	95	---
Vinylpyrrolidon/Stearylacrylat	80/20	42,7	18	45	80	92
Vinylpyrrolidon/Stearylacrylat	80/20	35,1	16	47	81	100
Vinylpyrrolidon/Stearylacrylat	90/10	35,0	40	95	97	---
Vinylpyrrolidon/Stearylacrylat	80/20	34,3	30	85	95	---
Vinylpyrrolidon/Stearylmethacrylat	80/20	55,3	17,1	47,8	89,2	96,5
Vinylpyrrolidon/Stearylmethacrylat	70/30	46,1	12,4	38,7	57,6	80,9
Vinylformamid/Stearylacrylat	70/30		22,4	38,1	53,9	71,6

\*) Die K-Werte wurden in Ethanol bei einer Polymerkonzentration von 1 Gew.-% bestimmt.

## Patentansprüche

### 1. Verwendung von Copolymeren, enthaltend

a) 50 bis 99 Gew.-% mindestens eines N-Vinylactams oder N-Vinylamins, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon, N-Vinylcaprolactam, N-Vinylimidazol und methyliertem N-Vinylimidazol oder N-Vinylformamid und

b) 1 bis 50 Gew.-% mindestens eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

b<sub>1</sub>) C<sub>14</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>2</sub>) N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>3</sub>) N,N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Dialkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>4</sub>) Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>5</sub>) C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylvinylether

als Matrix zur Herstellung von festen pharmazeutischen und kosmetischen Darreichungsformen.

### 2. Verwendung von Copolymeren nach Anspruch 1, enthaltend

a) 60 bis 99 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und

b) 1 bis 40 Gew.-% mindestens eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

b<sub>1</sub>) C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>2</sub>) N-C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Alkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>3</sub>) N,N-C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Dialkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>4</sub>) Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>5</sub>) C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylvinylether.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Copolymeren 0 bis 30 Gew.-% weiterer radikalisch copolymerisierbarer Monomere c) enthalten.

4. Verwendung von Copolymeren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Direkttablettierung, Trockengranulation oder Feuchtgranulation sowie durch Feuchtextrusion mit dem pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoff verarbeitet werden.

5. Pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen, enthaltend als Matrix mindestens ein Copolymer aus

a) 50 bis 99 Gew.-% mindestens eines N-Vinylactams oder N-Vinylamins, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N-Vinylpyrrolidon, N-Vinylpiperidon, N-Vinylcaprolactam, N-Vinylimidazol und methyliertem N-Vinylimidazol oder N-Vinylformamid und

b) 1 bis 50 Gew.-% mindestens eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

b<sub>1</sub>) C<sub>14</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>2</sub>) N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>3</sub>) N,N-C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Dialkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>4</sub>) Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>5</sub>) C<sub>8</sub>-C<sub>30</sub>-Alkylvinylether.

6. Pharmazeutische und kosmetische Zubereitungen nach Anspruch 5, enthaltend als Matrix mindestens ein Copolymer aus

a) 60 bis 99 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und

b) 1 bis 40 Gew.-% mindestens eines Monomeren ausgewählt aus der Gruppe der

b<sub>1</sub>) C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>-Alkylester von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>2</sub>) N-C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Alkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>3</sub>) N,N-C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Dialkyl-substituierten Amide von monoethylenisch ungesättigten C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>4</sub>) Vinylester von aliphatischen C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>-Carbonsäuren;

b<sub>5</sub>) C<sub>8</sub>-C<sub>28</sub>-Alkylvinylether.

7. Feste pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen nach den Ansprüchen 5 und 6, enthaltend das als Matrix dienende Copolymer in einer Konzentration von 0,5 bis 90 Gew.-%.

8. Feste pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen nach den Ansprüchen 5 bis 7, aus denen die Wirkstoffe innerhalb einer Zeit von 0,25 bis 24 Stunden freigesetzt werden.





Europäisches  
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 99 10 6026

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
P, X, Y, L	EP 0 876 819 A (BASF AG) 11. November 1998 (1998-11-11) "L" WEIL DAS DOKUMENT DIE ERSTHINTERLEGUNGSEIGENSCHAFT DER DE19814730 IN FRAGE STELLT * das ganze Dokument *	1-3, 5-8	A61K47/32 A61K9/00 A61K9/20 A61K9/22 C08F226/02 C08F226/06 C08F226/10
D, Y	EP 0 409 383 A (FOREST LABORATORIES ; BLANK IZHAK (IL)) 23. Januar 1991 (1991-01-23) * das ganze Dokument *	1-3, 5-8	
D, A	EP 0 054 279 A (FOREST LABORATORIES) 23. Juni 1982 (1982-06-23)		
D, A	DE 38 10 343 A (BASF AG) 5. Oktober 1989 (1989-10-05)		
A	EP 0 545 209 A (BASF AG) 9. Juni 1993 (1993-06-09)		
D, A	DE 25 14 100 A (HENKEL & CIE GMBH) 7. Oktober 1976 (1976-10-07)		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)  A61K C08F
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>23. Juli 1999</b>	Prüfer <b>Fischer, W</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03/82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 99 10 6026

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

23-07-1999

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0876819 A	11-11-1998	DE 19719187 A	12-11-1998
		CN 1198441 A	11-11-1998
		JP 10314571 A	02-12-1998
EP 0409383 A	23-01-1991	IL 91067 A	31-08-1995
		AT 103811 T	15-04-1994
		AU 5908790 A	24-01-1991
		CA 2021501 A	22-01-1991
		DE 69007886 D	11-05-1994
		DE 69007886 T	17-11-1994
		JP 3063223 A	19-03-1991
		PT 94787 A,B	20-03-1991
		US 5128138 A	07-07-1992
		US 5232703 A	03-08-1993
EP 0054279 A	23-06-1982	CA 1184496 A	26-03-1985
		JP 1644091 C	28-02-1992
		JP 2050083 B	01-11-1990
		JP 57128622 A	10-08-1982
		US 4482534 A	13-11-1984
		US 4533540 A	06-08-1985
DE 3810343 A	05-10-1989	KEINE	
EP 0545209 A	09-06-1993	DE 4139963 A	09-06-1993
		AT 140015 T	15-07-1996
		CA 2083651 A	05-06-1993
		DE 59206699 D	08-08-1996
		JP 5247228 A	24-09-1993
		MX 9206952 A	01-06-1993
		US 5426163 A	20-06-1995
DE 2514100 A	07-10-1976	AT 341678 B	27-02-1978
		FR 2305969 A	29-10-1976
		GB 1480574 A	20-07-1977
		IT 1058498 B	10-04-1982
		JP 51121528 A	23-10-1976
		NL 7602112 A	01-10-1976
		US 4057623 A	08-11-1977
		ZA 7601866 A	30-03-1977

EPO FORM P/481

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82